

## EFFECTO DE LA HISTORIA ADICTIVA SOBRE LA DIRECCIÓN DE LAS RESPUESTAS CONDICIONADAS ANTICIPATORIAS DE LOS EFECTOS DE LA HEROÍNA

Humberto M. Trujillo  
Universidad de Granada

El objetivo de este estudio fue analizar la dirección y la intensidad de las respuestas condicionadas anticipatorias de tipo mimético (sensibilización condicionada) y compensatorio (abstinencia condicionada) de los efectos analgésicos y subjetivos de la heroína. Se trabajó con cuatro grupos distintos de sujetos, cada uno de los cuales estaba formado por 16 hombres: (G1), no adictos; (G2), consumidores esporádicos; (G3), adictos no desintoxicados; (G4), adictos desintoxicados. Las respuestas de tasa cardíaca (TC), actividad electrodérmica (AE), deseo por la heroína (DH), autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA) y síntomas subjetivos similares a los que induce la heroína (ASM) se evaluaron antes y después de la proyección de dos películas, una con estímulos neutros y otra con estímulos relacionados con la heroína. Antes de finalizar cada una de las películas se administró un choque eléctrico (CE) de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración. Se detectaron RCs compensatorias de los efectos analgésicos y subjetivos de la heroína en los grupos G4 y G3, y miméticas en el G2 ( $p < 0.01$ ). Los resultados se discuten en el contexto del modelo de la especificidad ambiental de las respuestas anticipatorias de los efectos de la heroína.

*Effect of the addictive history on the direction of the conditioned responses anticipatory to the effects of the heroin.*- The object of this study was to examine the direction and intensity of the anticipatory conditioned responses of mimetic character (conditioned sensitivity) and of compensatory character (conditioned abstinence) to the analgesic and subjective effects of heroin. There were four different groups, 16 men in each: G1, nonaddicts; G2, occasional users; G3, non-detoxified addicts; G4, detoxified addicts. The responses, heart rate (HR), electrodermal activity (EA), desire for heroin (DH), autoperception of abstinence symptoms (SAA), and subjective symptoms mimetic to those induced by heroin (SSM) were evaluated before and after the projection of two films, one with neutral stimuli, the other with heroin-related stimuli. Before the end of each film, an electric shock (ES), 4 mA in intensity and 2 seconds in duration, was administered. Compensatory conditioned responses to the effects of heroin were seen in G3 and G4, and mimetic responses in G2 ( $p < 0.01$ ). These results are discussed in the context of the environmental specificity model of anticipatory responses to the effects of heroin.

*et al.*, 1993; Hinson y Siegel, 1983; King, Joyner y Ellinwood, 1994; Pavlov, 1927; Schwart-Stevens y Cunningham, 1993; Thompsom y Ostlund, 1965; Wikler, 1948, 1973a, 1973b). Es decir, el resultado de la estimulación química ocasionada por diferentes drogas parece no depender sólo de principios farmacocinéticos y farmacodinámicos sino, también, de la experiencia de uso de la sustancia en un contexto específico, donde posiblemente medien mecanismos de asociación estimular de tipo pavloviano.

En líneas generales, las teorías conductuales referentes a la intensidad y la dirección de respuestas evocadas por estímulos asociados a los efectos de los opiáceos, defienden fundamentalmente dos hipótesis globales respecto a los efectos de estos estímulos en los sistemas de respuesta de organismos desintoxicados biológicamente a estas drogas. Una primera hipótesis defiende que ciertos estímulos asociados a los efectos de retirada y/o a las respuestas biológicas de regulación homeostática de la acción neuroquímica de los compuestos morfínicos, podrían llegar a evocar respuestas de tolerancia y/o abstinencia condicionada (Childress, McLelland y O'Brien, 1986; Childress, McLelland, Natale y O'Brien, 1987; Grabowski y O'Brien, 1981; Hinson y Siegel, 1983; Trujillo y De la Fuente, 1994; Trujillo, 1994, 1995; Wikler, 1973a,b y 1980). Esto es, RCs compensatorias de los efectos incondicionados de los opiáceos.

En una segunda hipótesis se pronostica tentativamente que estos ECs de la droga podrían elicitar RCs miméticas de los efectos incondicionados que inducen los opiáceos (Lett, 1989; Levine, 1974). Esto es, algunas de estas respuestas parecen mimetizar más que compensar tales efectos. Al igual que ocurre con las RCs de tolerancia y abstinencia, en la aparición de RCs miméticas de efecto incondicionado

de la heroína podrían mediar también mecanismos de condicionamiento asociativo (Trujillo, 1992).

No obstante, hay pocos estudios realizados con humanos que aporten datos suficientemente consistentes con las hipótesis planteadas, debiéndose esto, quizás, a la dificultad que entraña el estudio de estos fenómenos (Ehrman, 1991; de Wit y Stewart, 1981). Resumiendo, todo hace pensar que las variables mediadoras en estos fenómenos y los mecanismos por los que se organizan éstas son, al menos en parte, desconocidas.

En síntesis, respecto a la dirección de las RCs farmacológicas se observa con frecuencia la aparición de RCs tanto compensatorias como miméticas de los efectos incondicionados de las drogas. No obstante, las condiciones que favorecen la aparición de cada una de estas dos formas de respuesta no están claras todavía. Además, con excesiva frecuencia la pregunta central en este ámbito de investigación se ha dirigido a cuestionar si las respuestas a los estímulos de la heroína son opuestas o parecidas a las que produce esta sustancia psicoactiva de forma incondicionada, en lugar de cuestionar bajo qué marco de condiciones existe una mayor probabilidad de que aparezcan unas u otras.

Investigadores como Obàl, Viesay y Benedek (1976) y Eikelboom y Stewart (1982) intentan dar solución a este problema. No obstante, lo que no explican estos autores es por qué en estudios con animales, ante los mismos ECs contextuales y habiendo mediado la misma droga en el proceso asociativo, unas veces surgen RCs compensatorias y otras miméticas de los efectos de la droga en cuestión (Siegel, 1985), y, más específicamente, por qué ocurre lo mismo en humanos desintoxicados orgánicamente a la heroína (Trujillo, 1992, 1994). En otras palabras, no parece que los mecanismos expuestos por Obàl *et*

al. y Eikelboom y Stewart sirvan del todo como base explicativa del grado de intensidad y la dirección de las RCs anticipatorias del efecto de las drogas.

El objetivo de este estudio fue analizar, en personas con historias adictivas distintas, la dirección y la intensidad de las RCs anticipatorias emitidas ante estímulos relacionados con la heroína, de los efectos analgésicos y subjetivos de esta droga. Se prestó una especial atención al análisis de respuestas anticipatorias a los efectos analgésicos de la heroína. La justificación de este interés tiene como base los estudios de Snyder (1980), en los que se informa acerca de la gran potencia del fenómeno de tolerancia a los efectos analgésicos de la heroína. Básicamente, el procedimiento consistió en medir una serie de variables ante un choque eléctrico (CE), de supuesta naturaleza nociceptiva, administrado con posterioridad a la proyección de una película con estímulos neutros (PEN) y a una película con estímulos condicionados pertenecientes al contexto y al ritual de administración de la heroína (PEC).

### Método

#### *Sujetos*

Se trabajó con cuatro grupos distintos de sujetos compuestos cada uno de ellos por 16 hombres. El primer grupo (G1) lo constituían personas sin ningún tipo de experiencia con drogas opiáceas. Esto es, personas no adictas con edades entre 14 y 27 años, con media de 22.8 años y desviación típica de 3.52 años. El segundo grupo (G2) estaba formado por jóvenes con edades entre 13 y 17 años, con media de edad de 15.2 años y desviación típica de 1.6 años; estos jóvenes sólo se habían administrado heroína de forma esporádica. El tercer grupo (G3) lo formaban personas adictas a la heroína que habitualmente consumían esta droga por vía intravenosa

y que no estaban desintoxicados a ella; sus edades oscilaban entre 19 y 27 años, con media de 23.8 y desviación típica de 2.8 años. El cuarto grupo (G4) lo formaban adictos desintoxicados a la heroína con edades entre los 18 y los 26 años, con media de 22.9 años y desviación típica de 2.6 años. Todos los sujetos de G4 habían tenido experiencia directa con la droga mediante administración por vía intravenosa durante un tiempo mínimo de 40 meses, habiendo pasado muchas veces por estados de síndrome de abstinencia orgánico; estos sujetos, en el momento de ser evaluados, llevaban al menos un mes desintoxicados a la heroína encontrándose en tratamiento ambulatorio sin fármacos en el Centro Provincial de Drogodependencias de Granada.

#### *Material estimular*

Se utilizaron dos películas de vídeo con una duración de 30 minutos cada una. La película denominada PEC era una grabación del ambiente de los adictos y contenía, además de un buen argumento en torno al "mundo" de la heroína, todos aquellos elementos estimulares propios del ambiente real de administración. La película denominada como PEN presentaba como contenido elementos estimulares relacionados con paisajes y aves. El CE presentado con posterioridad a las películas fue de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración. El orden de presentación de las dos películas fue balanceado.

La secuencia de presentación de las dos películas y el CE fue la siguiente: (1) cinco minutos de adaptación a la sala de registro; (2) 30 minutos de exposición a PEN o PEC (según el orden de balanceo) y administración de CE dos minutos antes de finalizar la proyección; (3) 60 minutos de descanso fuera de la sala de registro; (4) cinco minutos de adaptación en la sala de registro; y (5) 30 minutos de exposición

a PEC o PEN (según el orden de balanceo) y administración de CE dos minutos antes de la finalización de la proyección.

### *Variables dependientes*

#### TASA CARDÍACA (TC)

La obtención de esta respuesta se realizó analizando pletismográficamente el pulso mediante detección fotoeléctrica indirecta de los cambios de volumen sanguíneo a nivel dactilar. El intervalo entre latidos se transformó en TC (latidos por minuto) expresada en tiempo real latido a latido utilizando un cardiotáctometro. La actividad física se midió analizando los cambios cardíacos, segundo a segundo, posteriores a la administración del CE posterior a PEN y PEC. El índice de cambio de actividad cardíaca se obtuvo restando, al valor promedio de TC en los 20 segundos posteriores a la administración del CE en cada película, el valor promedio de TC en los 10 últimos segundos del período de adaptación que precedía a cada una de ellas.

#### ACTIVIDAD ELECTRODÉRMICA (AE)

Se registraron valores de resistencia eléctrica de la piel y se transformaron a conductancia (micro-mohs) para su análisis. La amplitud de la respuesta en conductancia ante la administración del CE en las dos películas se definió como el cambio en conductancia desde el inicio de la respuesta hasta el punto en que ésta alcanzaba su nivel máximo.

Para considerar como específicas las respuestas electrodérmicas ante los estímulos utilizados se establecieron previamente los siguientes criterios:

a) Que la amplitud de cambio de la respuesta medida en resistencia eléctrica de la piel fuera mayor que 0,5 Kilo-ohmios.

b) Que la respuesta se iniciase entre uno y seis segundos después del inicio del CE. Este rango de tiempo se estableció des-

pués de identificar el valor modal de latencia de respuesta de los sujetos.

#### DESEO POR LA HEROÍNA (DH)

Se utilizó como indicador subjetivo de la necesidad por la heroína. Los sujetos auto-evaluaban el deseo que tenían por la heroína en una escala con rango de puntuación de 0 a 100, donde cero significaba "ausencia total de deseo" y cien "muchísimo deseo". Esta evaluación se llevó a cabo con una hoja de respuesta elaborada al caso antes y después de la presentación de PEN y PEC. El índice de cambio de esta respuesta se obtuvo restando al valor conseguido después de la administración del CE posterior a cada película el valor obtenido antes de los cinco minutos de adaptación previos a cada una de éstas. Para facilitar el análisis estadístico las puntuaciones obtenidas en la escala con rango de 0 a 100 se transformaron en puntuaciones con rango de 0 a 10.

#### AUTOPERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA (ASA)

Se utilizó como indicador de abstinencia autopercebida de forma subjetiva. Se midió la intensidad autopercebida de algunos síntomas físico-corporales similares a los que aparecen en el síndrome de retiro orgánico de la heroína. Esto es, los sujetos tenían que auto-evaluar ASA antes de los cinco minutos de adaptación previos a PEN y PEC, y después de la administración del CE posterior a PEN y PEC. Para la evaluación de estos signos y síntomas se utilizó un cuestionario compuesto por las siguientes preguntas: (1) ¿sientes la boca salivosa?, (2) ¿sientes la nariz con mucosidad?, (3) ¿notas los ojos llorosos?, (4) ¿tienes ganas de bostezar?, (5) ¿sientes molestias en los riñones?, (6) ¿sientes encojido el estómago? (7) ¿sientes escalofríos?, (8) ¿tienes temblores?, (9) ¿te late rápido el corazón?, (10) ¿tienes los múscu-

los agarrotados?, (11) ¿te duelen los músculos?, (12) ¿te duelen los huesos?, (13) ¿te duelen las articulaciones?, (14) ¿sientes molestias en la barriga?, (15) ¿sientes náuseas?, (16) ¿tienes sensación de diarrea?, (17) ¿te sientes sudoroso?, (18) ¿tienes la piel de gallina?, (19) ¿notas alterada la respiración?. El índice de fiabilidad de este cuestionario fue de 0.87 y se calculó por el método test-retest. La validez relativa al criterio (validez predictiva) se obtuvo aplicando un diseño de validez concurrente y fue de 0.77. La validación se realizó con anterioridad a la realización de este estudio y con sujetos distintos a los que en él participaron. El criterio se obtuvo entrevistando a sujetos de características similares a los que participaron en esta investigación y bajo las mismas condiciones estímulares en las que después se llevó ésta a cabo. Cada sujeto fue entrevistado por dos investigadores, siendo el índice de acuerdo entre ellos, obtenido mediante el coeficiente "Kappa" de Cohen, de 0.81.

Los sujetos tenían que puntuar de 0 a 10 en cada pregunta sabiendo que cero significa "nada en absoluto" y diez "muchísimo". La puntuación representativa de cada sujeto en cada momento de evaluación se obtuvo calculando la media aritmética de las puntuaciones asignadas a cada una de las 19 preguntas planteadas.

El índice de cambio de ASA ante cada película se obtuvo restando al valor de ASA conseguido por cada sujeto después de la administración del CE en cada película, el valor de ASA obtenido antes de los cinco minutos de adaptación previos a cada una de éstas.

#### AUTOPERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS MIMÉTICOS A LOS QUE CAUSA EL EFECTO DE LA HEROÍNA (ASM)

Se midió la intensidad autopercebida de algunos síntomas y signos corporales si-

milares a los que surgen cuando la heroína surte su efecto a nivel orgánico. Para tal fin se utilizó un cuestionario con las siguientes preguntas: (1) ¿notas la boca seca?, (2) ¿notas la nariz seca?, (3) ¿notas los ojos reseco?, (4) ¿sientes el estómago como si te flotara?, (5) ¿sientes calor?, (6) ¿notas los músculos relajados?, (7) ¿te sientes bien?. En este cuestionario los índices de fiabilidad y validez fueron respectivamente de 0.70 y 0.59. El procedimiento de obtención de estos coeficientes fue el mismo que el utilizado para el cuestionario de ASA

Los sujetos tenían que puntuar de 0 a 10 en cada pregunta sabiendo que cero significa "nada en absoluto" y diez "muchísimo". La puntuación representativa de cada sujeto en cada momento de evaluación se obtuvo calculando la media aritmética de las puntuaciones asignadas a cada una de las siete preguntas planteadas.

Esta respuesta se evaluaba antes de los cinco minutos de adaptación previos a cada película y después del CE administrado con posterioridad a cada una de ellas. El índice de cambio de esta respuesta para cada sujeto ante cada película se obtuvo restando al valor conseguido después del CE siguiente a cada película, el valor obtenido antes de los cinco minutos de adaptación previos a cada una de éstas.

#### Aparatos

Para el visionado de las películas se utilizó un magnetoscopio acoplado a un monitor de televisión de 26 pulgadas, situado a una distancia del sujeto de 3 metros. La banda sonora de las películas se presentó mediante unos auriculares modelo RE-233 de la marca Ross.

Los choques eléctricos (estímulos nociceptivos) se administraron mediante un brazalet bipolar colocado en la parte interior del brazo derecho del sujeto. Estos eran producidos por el generador de cho-

ques eléctricos Shocker LE 110 de la marca Letica.

El registro de las variables fisiológicas se llevó a cabo mediante un polígrafo Leti-Graph 2000 de la marca Letica. En este polígrafo se acoplaron dos amplificadores, uno para el registro de la actividad cardíaca (amplificador cardiocómetro CAR 300 de Letica) y otro para la actividad electrodérmica (amplificador GSR 100 de Letica). La recogida de la señal biológico-física de pulso se realizó con el transductor fotoeléctrico TRU 300 de Letica, colocado en la primera falange del dedo medio de la mano derecha. Para el registro de la resistencia eléctrica de la piel se utilizaron dos electrodos bipolares de cápsula de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl), modelo TRS 75 de Letica, con superficie de contacto de 1 cm<sup>2</sup>, colocados en la segunda falange de los dedos índice y medio de la mano izquierda. Como medio de contacto se usó gel electrolítico con una concentración 0,05 molar de ClNa (equivalente a 0,29 grs. por 100 ml. de agua). La velocidad de avance del papel térmico fue de 2mm/seg.

La presentación y duración de los estímulos así como el registro de las respuestas se controlaron de forma computarizada. Esto es, el marcador de eventos del polígrafo, el magnetoscopio y el administrador de choques eléctricos se controlaron con una tarjeta Output DIG 720, de Med Associates Inc, a través de una interconexión electrónica de relé. La tarjeta estaba conectada a un computador Amstrad PC 1512 DD en el que se cargaron los programas de control de ésta. Estos programas se realizaron en lenguaje Turbo Basic.

#### *Procedimiento*

Antes de la sesión de evaluación los sujetos del G4 (sujetos desintoxicados a la heroína), los del G3 (sujetos no desintoxicados) y los del G2 (sujetos que consumi-

an esporádicamente) se sometían a una analítica para la detección cualitativa de opiáceos en orina. El "kit" de reactivos que se utilizó fue el Ontrak de "Roche Diagnostic Systems". Este sistema de análisis fue elegido por su gran versatilidad y fiabilidad (100% de eficacia para detección de sustancias opiáceas). Este sistema presenta una alta correlación de resultados con métodos de cromatografía de gases y espectrometría de masas.

Para el control de artefactos ambientales se mantuvieron constantes a lo largo de las sesiones de evaluación, y para todos los sujetos, las condiciones físicas de la cámara del sujeto. Se trabajó en un habitáculo insonorizado, inodoro, con temperatura dentro de un rango de 20 a 25°C, e iluminado con luz tenue de 10 watios. El control sobre los campos eléctricos variables de la sala se controló derivando a tierra a los diferentes sujetos. Además, durante toda la prueba el investigador anotaba en el papel de registro continuo cualquier incidencia observada: ruido, movimientos, tos, etc.

#### *Diseño*

El diseño de investigación que se planteó fue de grupos independientes (G1, G2, G3, G4) con replicación intrasujeto, de forma que todos los sujetos que participaron en el estudio eran expuestos a PEN y PEC así como al CE posterior a cada una de ellas. Para cada sujeto las variables de interés (TC, AEE, DH, ASA, ASM) se midieron en el momento y forma ya descritos, obteniéndose así cinco valores de variable dependiente (uno por cada variable medida) para cada sujeto y película presentada.

Hay que dejar claro que el orden de presentación de las películas fue balanceado. Esto es, la mitad de los sujetos que constituían cada grupo (ocho sujetos), primero eran expuestos a PEN, después descansa-

ban 60 minutos, y acto seguido eran expuestos a PEC. La otra mitad de los sujetos de cada grupo (los ocho restantes) primero eran expuestos a PEC, después descansaban 60 minutos y a continuación eran expuestos a PEN.

*Análisis estadístico*

Cada una de las variables dependientes (TC, C, DH, ASM y ASA) se analizaron bajo un diseño factorial G(xE) aplicando un AVAR 4(x2). En este diseño el factor denominado Grupo (G) era de grupos independientes y se manipuló por selección a cuatro niveles: G1, G2, G3 y G4. A su vez, el factor Estímulo (E) era de medidas repetidas y se manipuló intrasujeto a dos niveles: PEN y PEC.

En este estudio se trabajó con un nivel de significación de 0,05 en los factores que se manipularon entre grupo y de 0,01 en los que se manipularon intrasujeto y para las interacciones entre ambos.

**Resultados**

*Tasa Cardíaca (TC)*

Los resultados del AVAR 4 (x2) mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Grupo ( $F(3,60) = 36.04$ ;  $p < 0.05$ ) y Estímulo ( $F(1,60) = 58.24$ ;  $p > 0.01$ ) así como de la interacción entre ambos ( $F(3,60) = 69.99$ ;  $p < 0.01$ ). Los sujetos de G4 mostraban valores de cambio de TC significativamente mayores ante el CE posterior a PEC que los que mostraban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15) = 75.89$ ;  $p < 0.01$ ), ocurriendo lo mismo en los sujetos de G3 ( $F(1,15) = 79.86$ ;  $p < 0.01$ ). Sin embargo, en los sujetos de G2 se observó el efecto contrario, esto es, valores de cambio de TC significativamente inferiores ante el CE posterior a PEC en relación a los que presentaban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15) = 62.48$ ;  $p < 0.01$ ). En lo que respecta al G1 no se observaron dife-

rencias significativas entre las respuestas de cambio al CE posterior a PEN y PEC. Al comparar los cuatro grupos de sujetos en la condición estimular CE posterior a PEC, en G4 se observaron valores de cambio de TC significativamente mayores que los que mostraban los sujetos de G3 ( $F(1,30) = 25.02$ ;  $p < 0.05$ ), mayores que los que mostraban los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 94.87$ ;  $p < 0.05$ ) y mayores que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30) = 68.58$ ;  $p < 0.05$ ). También, los sujetos de G3 ante el CE en PEC mostraban valores de cambio de respuesta significativamente mayores que los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 66.55$ ;  $p < 0.05$ ) y mayores también que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30) = 33.13$ ;  $p < 0.05$ ). Sin embargo, al comparar los sujetos de G2 con los de G1 se observó que los de G2 mostraban valores de cambio de TC significativamente inferiores a los que mostraban los de G1 ante el CE posterior a PEC ( $F(1,30) = 11.44$ ;  $p < 0.05$ ) (ver Figura 1).

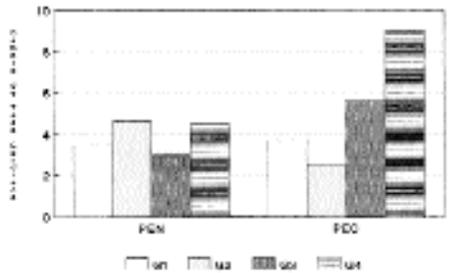


Figura 1. Efecto del choque eléctrico administrado después de la película de ENs (PEN) y después de la película de ECs (PEC) sobre el cambio de respuesta en tasa cardíaca (latidos por minuto) en sujetos no adictos (G1), en sujetos que consumen esporádicamente (G2), en sujetos adictos no desintoxicados (G3) y en sujetos adictos desintoxicados (G4).

*Conductancia (C)*

Los resultados del AVAR 4 (x2) mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Grupo ( $F(3,60) = 23.89$ ;

$p < 0.05$ ) y Estímulo ( $F(1,60) = 107.95$ ;  $p > 0.01$ ) así como de la interacción entre ambos ( $F(3,60) = 110.72$ ;  $p < 0.01$ ). Los sujetos de G4 mostraban valores de C significativamente mayores ante el CE posterior a PEC que los que mostraban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15) = 241.66$ ;  $p < 0.01$ ), ocurriendo lo mismo en los sujetos de G3 ( $F(1,15) = 62.67$ ;  $p < 0.01$ ). Sin embargo, en los sujetos de G2 se observó el efecto contrario, esto es, valores de C significativamente inferiores ante el CE posterior a PEC en relación a los que presentaban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15) = 39.42$ ;  $p < 0.01$ ). En relación al G1 no se observaron diferencias significativas entre las respuestas al CE posterior a PEN y PEC. Al comparar los cuatro grupos de sujetos en la condición estimular CE posterior a PEC, en G4 se observaron valores de C significativamente mayores que los que mostraban los sujetos de G3 ( $F(1,30) = 121.49$ ;  $p < 0.05$ ), mayores que los que mostraban los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 355.89$ ;  $p < 0.05$ ) y mayores que los mostrados por los sujetos de G1 ( $F(1,30) = 136.55$ ;  $p < 0.05$ ). También, los sujetos de G3 ante el CE en PEC mostraban valores de amplitud de respuesta significativamente mayores que los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 28.71$ ;  $p < 0.05$ ). Al comparar los sujetos de G2 con los de G1 se observó que los de G2 mostraban valores de C significativamente inferiores a los que mostraban los de G1 ante el CE posterior a PEC ( $F(1,30) = 18.17$ ;  $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas a nivel estadístico cuando se comparó a los sujetos de G1 con los de G3 en PEC (ver Figura 2).

**Deseo por la heroína (DH)**

Los resultados del AVAR 4 ( $x2$ ) mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Grupo ( $F(3,60) = 284.14$ ;  $p < 0.05$ ) y Estímulo ( $F(1,60) = 652.56$ ;

$p > 0.01$ ) así como de la interacción entre ambos ( $F(3,60) = 257.39$ ;  $p < 0.01$ ). Los sujetos de G4 mostraban valores de cambio de DH significativamente mayores ante el CE posterior a PEC que los que mostraban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15) = 750.27$ ;  $p < 0.01$ ), ocurriendo lo mismo en los sujetos de G3 ( $F(1,15) = 583.62$ ;  $p < 0.01$ ) y en los de G2 ( $F(1,15) = 139.66$ ;  $p < 0.01$ ). En lo que respecta al G1 no se observaron diferencias significativas entre las respuestas al CE posterior a PEN y PEC. Al comparar los cuatro grupos de sujetos en la condición estimular CE posterior a PEC, en G4 se observaron valores de cambio de DH significativamente mayores que los que mostraban los sujetos de G3 ( $F(1,30) = 142.12$ ;  $p < 0.05$ ), mayores que los que mostraban los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 201.00$ ;  $p < 0.05$ ) y mayores que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30) = 96.68$ ;  $p < 0.05$ ). También, los sujetos de G3 ante el CE en PEC mostraban valores de cambio de respuesta significativamente mayores que los sujetos de G2 ( $F(1,30) = 23.65$ ;  $p < 0.05$ ) y mayores también que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30) = 667.82$ ;  $p < 0.05$ ). Al comparar los sujetos de G2 con los de G1 se

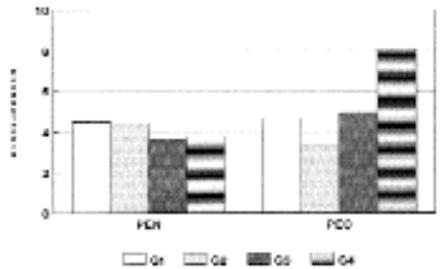


Figura 2. Efecto del choque eléctrico administrado después de la película de ENs (PEN) y después de la película de ECs (PEC) sobre la amplitud de respuesta en conductancia (micro-mhos) en sujetos no adictos (G1), en sujetos que consumen esporádicamente (G2), en sujetos adictos no desintoxicados (G3) y en sujetos adictos desintoxicados (G4).

observó que los de G2 mostraban valores de de cambio de respuesta significativamente mayores a los que mostraban los de G1 ante el CE posterior a PEC ( $F(1,30)=140.81; p<0.05$ ) (ver Figura 3).

*Autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA)*

Los resultados del AVAR 4 (x2) mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Grupo ( $F(3,60)=283.14; p<0.05$ ) y Estímulo ( $F(1,60)=565.15; p>0.01$ ) así como de la interacción entre ambos ( $F(3,60)=359.14; p<0.01$ ). Los sujetos de G4 mostraban valores de cambio de ASA significativamente mayores ante el CE posterior a PEC que los que mostraban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15)=892.38; p<0.01$ ), ocurriendo lo mismo en los sujetos de G3 ( $F(1,15)=125.71; p<0.01$ ). Sin embargo, en los sujetos de G2 se observó el efecto contrario, esto es, valores de cambio de ASA significativamente inferiores ante el CE posterior a PEC en relación a los que presentaban ante el CE posterior a PEN ( $F(1,15)=27.29; p<0.01$ ). En lo que respecta al G1 no se observaron diferencias significativas entre las respuestas al CE posterior a PEN y

PEC. Al comparar los cuatro grupos de sujetos en la condición estimular CE posterior a PEC, en G4 se observaron valores de cambio en ASA significativamente mayores que los que mostraban los sujetos de G3 ( $F(1,30)=299.06; p<0.05$ ), mayores que los que mostraban los sujetos de G2 ( $F(1,30)=929.88; p<0.05$ ) y mayores que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30)=808.33; p<0.05$ ). También, los sujetos de G3 ante el CE en PEC mostraban valores de cambio de respuesta significativamente mayores que los sujetos de G2 ( $F(1,30)=196.40; p<0.05$ ) y mayores también que los que mostraban los sujetos de G1 ( $F(1,30)=112.24; p<0.05$ ). Sin embargo, al comparar los sujetos de G2 con los de G1 se observó que los de G2 mostraban valores de cambio en la respuesta significativamente inferiores a los que mostraban los de G1 ante el CE posterior a PEC ( $F(1,30)=28.26; p<0.05$ ) (ver Figura 4).

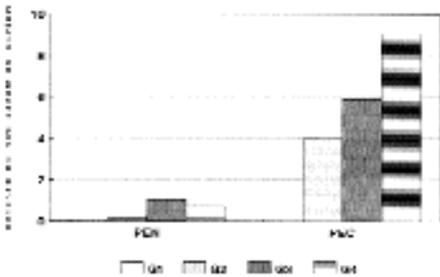


Figura 3. Efecto del choque eléctrico administrado después de la película de ENs (PEN) y después de la película de ECs (PEC) sobre el cambio de la respuesta de deseo por la heroína (0-10) en sujetos no adictos (G1), en sujetos que consumen esporádicamente (G2), en sujetos adictos no desintoxicados (G3) y en sujetos adictos desintoxicados (G4).

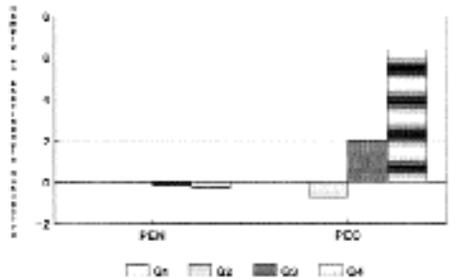


Figura 4. Efecto del choque eléctrico administrado después de la película de ENs (PEN) y después de la película de ECs (PEC) sobre el cambio de la respuesta de abstinencia subjetiva (0-10) en sujetos no adictos (G1), en sujetos que consumen esporádicamente (G2), en sujetos adictos no desintoxicados (G3) y en sujetos adictos desintoxicados (G4).

*Autopercepción de síntomas miméticos a los que causa el efecto de la heroína (ASM)*

Los resultados del AVAR 4 (x2) mostraron efectos estadísticamente significativos

de los factores Grupo ( $F(3,60)= 214.28$ ;  $p<0.05$ ) y Estímulo ( $F(1,60)= 75.39$ ;  $p>0.01$ ) así como de la interacción entre ambos ( $F(3,60)= 215.22$ ;  $p<0.01$ ). Se encontraron diferencias significativas entre el cambio de respuesta ante el CE en PEN y en PEC en los grupos G1, G2 y G3 pero no para el grupo G4, siendo los valores de cambio de respuesta ante el CE en PEC significativamente inferiores para los grupos G1 ( $F(1,15)= 56.71$ ;  $p<0.01$ ) y G3 ( $F(1,15)= 305.41$ ;  $p<0.01$ ) al compararlos con los valores de cambio que obtuvieron estos grupos ante el CE en PEN. Sin embargo, los sujetos de G2 presentaban valores de cambio significativamente mayores ante el CE en PEC que ante el CE en PEN ( $F(1,15)= 75.31$ ;  $p<0.01$ ). Además, también se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos de sujetos ante el CE en PEC. Esto es, los sujetos del G4 mostraban cambios de respuesta significativamente mayores que los sujetos del G3 ( $F(1,30)=344.83$ ;  $p<0.05$ ) y que los sujetos de G1 ( $F(1,30)= 96.04$ ;  $p<0.05$ ), pero significativamente menores que los sujetos de G2 ( $F(1,30)= 68.16$ ;  $p<0.05$ ). De igual forma, ante el CE en PEC los sujetos de G3 mostraron cambios de respuesta inferiores en comparación con los que mostraban los sujetos de G2 ( $F(1,30)= 354.43$ ;  $p<0.05$ ) y los que mostraron los sujetos de G1 ( $F(1,30)= 241.24$ ;  $p<0.05$ ). No obstante, los sujetos de G2 mostraron cambios de respuesta mayores que los que mostraron los sujetos de G1 ( $F(1,30)= 113.30$ ;  $p<0.05$ ) (ver Figura 5).

### Discusión

Los resultados de este estudio indicaron que los sujetos desintoxicados a la heroína, emitían ante el CE posterior a la presentación de estímulos pertenecientes al contexto y al ritual de administración de la droga (ECs) respuestas de TC, AE, DH y

ASA mayores que ante el mismo CE presentado después de estímulos neutros o presentado también después de ECs de la heroína a sujetos no adictos, a sujetos que consumían esporádicamente y a sujetos no desintoxicados. Quizás, estos resultados muestran que ciertas RCs hiperalgésicas opuestas a los efectos incondicionados analgésicos de la heroína podrían formar parte del repertorio conductual de sujetos adictos desintoxicados. Es decir, estos sujetos tras ser expuestos a ECs pertenecientes al contexto de administración de la heroína podrían sufrir una disminución condicionada de los niveles de opiáceos endógenos y, por tanto, ser más sensibles a la estimulación nociceptiva que supone el CE, lo que podría facilitar un estado de activación generalizada a nivel fisiológico con sintomatología similar a la que surge en el síndrome de retiro de la heroína y que, al ser autopercebida por el sujeto, podría desencadenar respuestas elevadas de deseo por la droga por la acción de un mecanismo de reforzamiento negativo (Trujillo, De la Fuente y Vila, 1995).

Los resultados también indicaron que los sujetos desintoxicados emitían respuestas de ASM ante el CE administrado

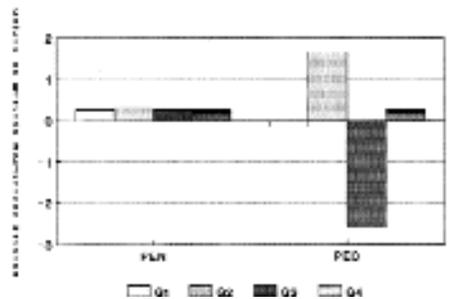


Figura 5. Efecto del choque eléctrico administrado después de la película de ENs (PEN) y después de la película de ECs (PEC) sobre el cambio de la respuesta subjetiva similar a los efectos de la heroína (0-10) en sujetos no adictos (G1), en sujetos que consumen esporádicamente (G2), en sujetos adictos no desintoxicados (G3) y en sujetos adictos desintoxicados (G4).

con posterioridad a los ECs, similares en intensidad a las emitidas por los sujetos no adictos, o las emitidas ante el mismo CE en presencia de ENs. Este resultado se puede considerar lógico si se piensa que este tipo de sujetos, al no estar deshabitados a los ECs y, por tanto, en un estado de activación generalizado, no llegaban a autopercebir estados de relajación similares a los que induce directamente la heroína.

En relación a los sujetos no desintoxicados se observó que ante el CE administrado en presencia de los ECs emitían respuestas de TC, AE, DH y ASA mayores que ante el mismo CE administrado en presencia de ENs, o administrado después de ECs a sujetos no adictos y a sujetos que consumían esporádicamente. Sin embargo, estas respuestas eran inferiores en intensidad a las que emitían los sujetos desintoxicados. También se observó que los sujetos no desintoxicados emitían ante el CE posterior a los ECs valores de cambio de respuesta de ASM inferiores a las emitidas por los sujetos no adictos, las emitidas por los que consumían esporádicamente y las emitidas por los adictos desintoxicados, o las que emitían ante el CE administrado con posterioridad a la presentación de ENs. Quizás, estos resultados se debieron a que los sujetos no desintoxicados, si bien por su historia de adicción podían llegar a emitir bajo control de ECs de la heroína RCs anticipatorias compensatorias de los efectos de esta droga, no obstante, debido a que en el momento de ser evaluados sus niveles de opiáceos exógenos en sangre eran elevados, tales RCs compensatorias podrían estar contrarrestando los efectos directos de tales niveles de droga. Esto es, al estar estos sujetos bajo el efecto de la heroína las RCs opuestas a sus efectos podrían estar compitiendo con la acción neuroquímica que aquella ejerce, mostrando así estados de abstinencia condicionada aunque algo atenuados. A su vez, este

efecto podría servir como evidencia de apoyo al modelo de especificidad ambiental de la tolerancia y/o modelo de la especificidad ambiental de los estados de abstinencia.

En los sujetos que consumían esporádicamente heroína se observó que emitían ante el CE posterior a ECs respuestas de TC, AE y ASA inferiores en intensidad que ante el mismo CE administrado a sujetos no adictos o administrado sin ir precedido de ECs. Se podría pensar que estos sujetos pueden llegar a emitir ante ECs pertenecientes al contexto de administración RCs anticipatorias, al menos para los tres sistemas de respuesta enunciados, miméticas de las respuestas que evoca la heroína incondicionadamente al ejercer efectos analgésicos y sedativos a nivel fisiológico. Esto es, si el CE por sí solo, como estímulo nociceptivo, causa incrementos en TC, AE y ASA y, sin embargo, cuando se administró después de los ECs se obtuvo en estas variables valores inferiores a los anteriores, quizás lo que ocurrió es que los ECs, al evocar RCs miméticas de los efectos analgésicos y subjetivos que induce la heroína estuvieran contrarrestando, en cierta medida, los efectos de activación e hiperalgesia que inducía el CE. Una evidencia a favor de este planteamiento podrían ser los resultados obtenidos por estos sujetos en ASM. Los sujetos que consumían esporádicamente heroína emitían ante el CE posterior a ECs una respuesta de ASM mayor que ante el mismo CE administrado a sujetos no adictos, a sujetos no desintoxicados y a sujetos adictos desintoxicados, o que ante el CE administrado con posterioridad a ENs. Quizás, los ECs indujeron estados condicionados de equilibrio orgánico ("bienestar") y éstos fueron autopercebidos por este tipo de sujetos. No obstante, un resultado no esperado fue que estos sujetos emitían ante el CE posterior a ECs respuestas de DH mayores

que las emitidas ante el mismo CE por sujetos no adictos y sujetos desintoxicados, o administrado con posterioridad a ENs; cuando cabría esperar, según lo planteado anteriormente, que fuesen menores. No obstante, este resultado se podría deber a que los ECs podrían haber actuado como estímulos discriminativos de gratificación consecuente desencadenando ciertas respuestas de DH y, a la vez, evocar en estos sujetos RCs miméticas de los efectos de la heroína.

De forma global, quizás se pueda pensar que las RCs opuestas a los efectos de la heroína emitidas por los sujetos desintoxicados, ante los ECs utilizados, se debieron al establecimiento en su pasado adictivo de una fuerte asociación entre estos estímulos y los estados de abstinencia por los que pasaron. Por tanto, estas RCs podrían ser consideradas como evidencia empírica a favor de la abstinencia condicionada. A su vez, y bajo el mismo razonamiento, también se podría justificar que los sujetos no desintoxicados emitieran RCs opuestas a las que induce el opiáceo, aún estando éstos bajo los efectos de la droga en el momento de ser evaluados. Quizás, estos resultados muestren que ciertas RCs hiperalgésicas, opuestas a las respuestas incondicionadas analgésicas que evoca la heroína, podrían formar parte del repertorio conductual de sujetos adictos a los opiáceos aún después de haber sido desintoxicados a estas sustancias. Esto es, la secuencia de ECs podría favorecer la depleción condicionada del sistema de opiáceos endógenos del sujeto (Arnold, Robinson, Spear y Snotherman, 1993; Illich, Salinas y Grau, 1991; Krank, 1987; Maier, 1989; Matzel y Miller, 1989; Ross, 1985) y, por tanto, ser éste más sensible a la estimulación nociceptiva contingente, lo que a su vez facilitaría un estado de activación generalizada a nivel fisiológico con sintomatología similar a la que surge en el síndrome de re-

tirada de la heroína. Estos resultados podrían servir para corroborar en humanos los resultados obtenidos con animales acerca de la detección de RCs hiperalgésicas, evocadas por estímulos ambientales asociados a estados orgánicos, consecuencia de la retirada brusca de morfina (entre otros, Falls y Kelsey, 1989; Krank, 1987; Krank, Hinson y Siegel, 1981; MacRae y Siegel, 1987; Ross, 1985; Sherman, Strub y Lewis, 1984).

Podría ser que los ECs, al evocar ciertas RCs de desequilibrio fisiológico (RCs compensatorias de los efectos de la heroína), estuvieran favoreciendo el desarrollo de estímulos interoceptivos y que, al ser éstos autopercebidos por el sujeto, fueran interpretados como signos y síntomas de abstinencia capaces de elicitar a su vez respuestas de deseo por la heroína. Es decir, estos signos y síntomas de abstinencia podrían adquirir la funcionalidad de estímulos discriminativos y probabilizar, al menos en parte, la emisión de respuestas privadas de deseo por la heroína y, quizás, de respuestas explícitas de búsqueda, administración y, por tanto, de recaída en el abuso de la droga bajo control de un mecanismo de reforzamiento negativo. No obstante, sería un planteamiento muy simplista pensar que un adicto desintoxicado desea la heroína y recae en su uso sólo por subyacer a nivel conductual un mecanismo de reforzamiento negativo, cuando se sabe que en todo proceso comportamental adictivo median, además, mecanismos de reforzamiento positivo mantenidos por el efecto de gratificación de la droga. Y que, también, pueden mediar otros factores relevantes como, por ejemplo, factores de coste de respuesta para el cambio de alternativa conductual (Nureya, 1985); factores relacionados con la toma de decisión bajo estimulación ambigua (De la Fuente, Trujillo, Ortega, Martín y Estarellés, 1993); factores de aprendizaje para la au-

topercepción de estimulación interoceptiva (Lubinski y Thompson, 1989), etc.

Respecto a la dirección de respuesta mostrada por los sujetos que consumían esporádicamente heroína, quizás se pueda justificar el hecho de que éstos emitieran RCs miméticas a los efectos analgésicos y subjetivos que induce incondicionadamente la droga debido a que, en su historia adictiva incipiente, tales ECs contextuales se habían asociado principalmente con estados orgánicos y subjetivos inducidos por los efectos directos de la droga. Esto es, con estados de equilibrio y, por tanto, de sedación generalizada. Y esto, posiblemente debido a que difícilmente habían pasado por estados de abstinencia al encontrarse en una fase de adicción en la que aún no se había desarrollado una tolerancia significativa al opiáceo. No obstante, puede ser importante resaltar que en estos sujetos las RCs miméticas emitidas en relación sumativa con el efecto incondicionado de la heroína podría resultar en una depresión mayor del sistema nervioso central que la ocasionada sólo por el efecto farmacológico de la heroína. Por tanto, el organismo se vería forzado a compensar homeostáticamente tal depresión de forma muy activa, lo que favorecería una asociación más eficaz entre estas respuestas de regulación biológica y los estímulos de la heroína. Esto podría estar acelerando el desarrollo de procesos de tolerancia orgánica y podría explicar la rapidez con la que se instauran las cadenas conductuales adictivas. Considerese como apoyo de lo expuesto los resultados obtenidos por Litteton y Little (1989). Estos investigadores demostraron que la administración repetida de opiáceos a cultivos celulares ocasionaba efectos compensadores celulares que terminaban por normalizar la concentración de nucleótidos activadores, como era el caso del adenosín-monofosfato-cíclico (AMP-c), y, por tanto, el nivel de activación celular. Y que

tales efectos adaptativos regulatorios se podrían deber a una síntesis aumentada de la adenil-ciclasa, compensándose así la inhibición producida por estas sustancias. Si se tiene en cuenta este planteamiento, se podría pensar que siempre después de la administración de la heroína se darán efectos de regulación homeostática y, por tanto, de compensación de los efectos directos de ésta.

Algunos resultados novedosos obtenidos en este estudio que podrían suponer un nuevo apoyo empírico para el fenómeno de la especificidad ambiental de respuestas anticipatorias a los efectos de la heroína fueron: (1) la detección de RCs hiperalgésicas compensatorias de los efectos analgésicos de la heroína bajo control de estimulación nociceptiva posterior a los ECs del opiáceo; (2) la detección de RCs analgésicas y subjetivas similares (miméticas) a las evocadas incondicionadamente por la heroína ante estimulación nociceptiva administrada en presencia de ECs de esta droga; (3) la detección de la no necesidad por parte del adicto de expectativas de disponibilidad de droga para la emisión de RCs anticipatorias (miméticas y compensatorias) de los efectos de la heroína; (4) que la dirección y la intensidad de las RCs anticipatorias de los efectos de la heroína, probablemente, depende de la fase adictiva en la que se encuentran los sujetos que las emiten y de si éstos están o no bajo los efectos de la droga; y, (5) al trabajar en este estudio con tres grupos de sujetos que tenían historias adictivas distintas así como con un grupo control, pensamos que se demostró que las RCs de tipo anticipatorio detectadas estaban condicionadas en su origen (para una revisión sobre el tema ver Robbins y Ehrman, 1991), lo que hace que se pueda dar a las respuestas evaluadas la connotación de condicionadas y no considerarlas como simples "respuestas".

## Referencias

- Arnold, H.M., Robinson, S.R., Spear, N.E. y Smotherman, W.P. (1993). Conditioned opioid activity in the rat fetus. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 963-969.
- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R.N., Robbins, S.J., McLelland, A.T. y O'Brien, C.P. (1993). Reactividad ante estímulos en la dependencia de la cocaína y los opiáceos: Visión general de las estrategias para afrontar los deseos irresistibles de droga y la excitación condicionada. En M.C. Casas y M. Gossop (comps.), *Tratamientos psicológicos en drogodependencias. Recaída y prevención de recaída* (pp.191-221). Sitges, España: Ediciones en Neurociencias.
- Childress, A.R., McLelland, A.T., Natale, M. y O'Brien, C.P. (1987). Mood states can elicit conditioned withdrawal and craving in opiate abuse patients. *NIDA: Research Monograph Series*, *76*, 137-144.
- Childress, A.R., McLelland, A.T. y O'Brien, C.P. (1986). Abstinence opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal and reductions in both through extinction. *British Journal of Addiction*, *81*, 655-660.
- De la Fuente, E.I., Trujillo, H.M., Ortega, A.R., Martín, I. y Estarrelles, R. (1993). Assessment in probability judgement: A model for combining sources. *The Statistician*, *42*, 561-570.
- De Wit, H. y Stewart, S. (1981). Reinstatement of cocaine-reinforced responses in the rat. *Psychopharmacology*, *75*, 134-143.
- Eikelboom, R. y Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, *89*, 507-528.
- Falls, W.A. y Kelsey, J.E. (1989). Procedures that produce context-specific tolerance to morphine in rats also produce context-specific withdrawal. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 842-849.
- Grabowski, J. y O'Brien, C.B. (1981). Conditioning factors in opiate use. En N. Mello (comp.), *Advances in substance abuse*, Vol 2, (pp. 69-121). Greenwich, C.T.: JAI.
- Hinson, R.E. y Siegel, S. (1983). Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. *Behavioral Neuroscience*, *97*, 759-767.
- Illich, P.A., Salinas, J.A. y Grau, J.W. (1991). Conditioned changes in pain reactivity: II. In search of the elusive phenomenon of conditioned hyperalgesia. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 478-481.
- King, G.R., Joyner, C. y Ellinwood, E.H. (1994). Continuous or intermittent cocaine administration: Effects of amantadine treatment during withdrawal. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *47*, 451-457.
- Krank, M.D. (1987). Conditioned hyperalgesia depends on the pain sensitivity measure. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 854-857.
- Krank, M.D., Hinson, R.E. y Siegel, S. (1981). Conditional hyperalgesia is elicited by environmental signals of morphine. *Behavioral and Neural Biology*, *32*, 148-157.
- Lett, B.T. (1989). Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology*, *98*, 357-362.
- Levine, D.G. (1974). "Needle Freaks": Compulsive self-injection by drugs users. *American Journal of Psychiatry*, *30*, 37-42.
- Littleton, J.M. y Little, H.J. (1989). Adaptation in neural calcium channels as a common basis for physical dependence on central depressant drugs. En A.J. Goudie y M.W. Emmett-Oglesby (Eds.), *Psychoactive drugs: Tolerance and sensitization*, (pp. 461-518). Clifton, Nueva Jersey: The Humana Press Inc.
- Lubinski, D. y Thompson, T. (1987). An animal model of the interpersonal communication of interoceptive (private) states. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *48*, 11-15.
- MacRae, J.R. y Siegel, S. (1987). Extinction of tolerance to the analgesic effect of morphine: Intracerebroventricular administration and effects of stress. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 790-796.
- Maier, S.F. (1989). Determinants of the nature of environmentally induced hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 131-143.
- Matzel, L.D. y Miller, R.R. (1989). Development of shock-induced analgesia: A search for hyperalgesia. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 850-856.
- Nureya, A.M. (1985). Conducta de elección: La selectividad y el costo de cambio entre

- alternativas. *Revista de Análisis del Comportamiento*, 3, 27-35.
- Obál, F., Viesay, M.S. y Benedek, G. (1976). On the cybernetic system of the control of vegetative functions. *Recent Developments of Neurobiology in Hungary*, 5, 235-267.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned Reflex*. Londres: Oxford University Press.
- Robbins, S.J. y Ehrman, R. (1991, abril). *Conditioned factors in alcoholism*. VA Merit Review.
- Ross, R.T. (1985). Blocking and unblocking of conditioned analgesia. *Learning and Motivation*, 16, 173-189.
- Schwarz-Stevens, K.S. y Cunningham, C.L. (1993). Pavlovian conditioning of heart rate and body temperature with morphine. Effects of CS duration. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1039-1048.
- Sherman, J.E., Strub, H. y Lewis, J.W. (1984). Morphine analgesia: Enhancement by shock-associated cues. *Behavioral Neuroscience*, 98, 293-309.
- Siegel, S. (1985). Drug-anticipatory responses in animals. En L. White, B. Tursky y G.E. Schwartz (comps.), *Placebo: Theory, research and Mechanisms* (pp. 288-305). Nueva York: The Guilford Press.
- Snyder, S.H. (1980). Los receptores de los opiáceos y sustancias opiáceas endógenas. En G. Pies et al. (eds), *El cerebro* (pp.164-169). Barcelona: Labor, Investigación y Ciencia.
- Thompson, T. y Ostlund, W. (1965). Susceptibility to readdiction as a function of the addiction and withdrawal environments. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60, 388-392.
- Trujillo, H.M. (1992). *Análisis en humanos de respuestas condicionadas miméticas y compensatorias de los efectos de la heroína*. Tesis doctoral. Universidad de Granada. Granada.
- Trujillo, H.M. (1994). Tolerancia a las drogas y condicionamiento clásico. *Psicología Conductual*, 2, 43-69.
- Trujillo, H.M. (1995). Bases no farmacológicas del síndrome de retirada de la heroína: Un método para el análisis en humanos. *Psicología Conductual*, 3, 87-106.
- Trujillo, H.M. y De la Fuente E.I. (1994, march). *Methods of analysis for conditioned withdrawal to heroin effects*. Paper presented at First International Congress on Social Policy and Quality of Life. The European Union and Social Welfare, Granada, Spain.
- Trujillo, H.M., De la Fuente, E.I. y Vila, J. (1995). Hiperalgnesia condicionada ante estímulos contextuales de la heroína: Especificidad temporal de la abstinencia. *Psicothema*, 7, 499-511.
- Wikler, A. (1948). Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *American Journal of Psychiatry*, 105, 328-338.
- Wikler, A. (1973a). Dynamics of drug dependence. *Archives of General Psychiatry*, 28, 611- 616.
- Wikler, A. (1973b). Conditioning of successive adaptative responses to the initial effects of drug. *Conditional Reflex*, 8, 193-210.
- Wikler, A. (1980). *Opioid dependence: Mechanisms and treatment*. Nueva York: Plenum Press.

Aceptado el 11 de marzo de 1996